CNPHGE
Conseil National Professionnel d'Hépato-Gastroentérologie

FICHE GENMAD – Septembre 2017

Conseils de prise en charge des patients avec un déficit en alpha 1-antitrypsine (DAAT)

Rédacteurs : Dr GUILLAUD, Pr LACHAUX

Définition – Caractéristiques

Le DAAT est caractérisé par une diminution des taux sériques d'alpha 1-antitrypsine (A1AT) liés à la présence de mutations du gène SERPINA1 situé sur le bras long du chromosome 14 codant pour la synthèse d'A1AT.

Il s'agit d'une maladie génétique autosomique co-dominante affectant de façon élective le poumon (emphysème) mais une atteinte hépatique, parfois grave (cirrhose), est possible chez certains sujets déficitaires. Plus rarement le déficit peut se manifester par une panniculite.

Les manifestations cliniques peuvent largement varier entre les patients, certains pouvant être asymptomatiques et d'autres pouvant présenter une maladie hépatique ou pulmonaire fatale. La prévalence dans la population générale d'Europe de l'Ouest est d'environ 1/2 500.

Mécanismes en cause et circonstances diagnostiques

L'atteinte pulmonaire est observée chez l'adulte après 40 ans. Elle est en relation avec un taux insuffisant d'A1AT ou un déficit fonctionnel (situation rare). L'A1AT ne contrôle alors plus l'action des protéases pulmonaire qui, en présence de cofacteurs (tabac, pollution), sont à l'origine un emphysème panlobulaire prédominant aux bases.

L'atteinte hépatique est secondaire à l'accumulation de protéines d'A1AT anormales dans le foie, responsable chez certains patients (10% à 15%) d'une fibrose hépatique.
La situation la plus classique est celle des patients déficitaires de phénotype ZZ, chez qui l'A1AT mutée polymérise dans le réticulum endoplasmique.
La variabilité des mécanismes d'élimination des polymères anormaux, et des réponses cellulaires au stress, explique sans doute la grande variabilité de la maladie hépatique qui sera évoquée :

- En période néonatale devant une cholestase (15% des nouveau-nés déficitaires)
- Chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte devant toute hépatopathie chronique en notant que la maladie hépatique est peu symptomatique, se traduisant souvent que par des anomalies

cliniques (splénomégalie et ou hépatomégalie) ou biologiques (ALAT ou GGT) modérées et non spécifiques.

- Chez certains patients, pendant l'enfance ou à l'âge adulte, se constitue à bas bruit une cirrhose avec hypertension portale exposant au risque de décompensation et à la survenue d'un hépatocarcinome.

Méthodes diagnostiques

- **Diminution du taux sérique d'A1AT < 1,1 gr/l**
- **Phénotypage** par focalisation isoélectrophorique (**allèles normaux = M**, **principaux allèles déficitaires Z, S)**
- **Génotypage** : par recherche des mutations les plus fréquentes (Z, S) ou séquençage complet
- **Evaluation pneumologique** (TDM thorax + explorations fonctionnelles respiratoires)
- **Evaluation hépatologique** (tests biologiques hépatiques, bilan morphologique, évaluation de la fibrose hépatique par tests non invasifs (fibroscan) et/ou réalisation d'une biopsie hépatique (avec coloration PAS).

Dépistage familial

A proposer aux **apparentés de premier degré.**
Par réalisation d'un **dosage sérique de l'A1AT** couplé à un **phénotypage** (par focalisation isoélectrique) ou un **génotypage**

Prise en charge thérapeutique

Il n'existe **pas de traitement spécifique de l'atteinte hépatique dans le déficit en A1AT**. En particulier, compte tenu de la physiopathologie de l'hépatopathie, **le traitement substitutif (perfusion intraveineuse d'A1AT de synthèse) indiqué pour traiter l'atteinte pulmonaire de la maladie n'a aucune indication et aucune efficacité dans le traitement de la maladie hépatique**.
La **transplantation hépatique** reste à ce jour le seul traitement de l'atteinte hépatique associée au déficit en A1AT et est réservée aux patients présentant une cirrhose décompensée, en l'absence de contre-indication

Association de Patients

ADAAT Alpha1-France (www.alpha1-france.org/)

Références

Lachaux A, Dumortier J. Atteinte hépatique du déficit héréditaire en alpha-1-antitrypsine. J Rev Mal Respir. 2014 Apr;31(4):357-64.

Lomas DA, Hurst JR et al. Update onalpha-1 antitrypsin deficiency: New therapies. J Hepatol. 2016 Aug;65(2):413-24